早发性卵巢功能不全患者赠卵IVF获得妊娠在孕期合并系统性红斑狼疮：1例报告并文献复习

陈婉乐，刘玉东，李雪兰，冯淑娴，周星宇，马伟旭，黎 莹，叶德盛，陈 薪，陈士岭
南方医科大学南方医院妇产科生殖医学中心，广东 广州 510515

摘要：为探讨早发性卵巢功能不全(POI)与免疫因素的关系，对我院生殖中心接诊的1名POI患者通过赠卵成功妊娠后发生系统性红斑狼疮(SLE)的病例进行报告，并结合相关文献，回顾POI病因，讨论SLE与妊娠的相互影响以及POI患者妊娠后合并SLE的临床特点及产科处理，以期为不明原因/免疫因素POI患者孕前处理及妊娠后产科随访提供参考。该病例中，患者确诊卵巢早衰4年，2003年我中心行赠卵IVF成功妊娠。孕11周以颜面部浮肿为首发症状，经免疫学检查、肾脏穿刺活检后确诊为SLE、狼疮性肾炎。综合相关专科意见以及患者意愿，予口服强的松控制狼疮活动，加用阿司匹林、低分子肝素改善胎盘血流，密切监测孕妇各项指标及胎儿生长发育。期间孕妇病情反复，孕晚期出现肝功能损害、胎盘功能下降，B超监测不除外胎儿发育迟缓可能，经全院讨论，择期剖宫产分娩一早产男婴。产后继续专科治疗，随访14年，期间患者复查免疫指标逐渐好转，无狼疮相关表现，考虑SLE临床治愈。其子经新生儿科诊治，其生长发育与同龄人无异。通过病例分析和文献回顾，我们认为免疫因素是POI重要病因，并建议不明原因POI患者孕前完善免疫学检查以保障母胎生命。
关键词：早发性卵巢功能不全；赠卵妊娠；系统性红斑狼疮

Pregnancy outcome in a woman with premature ovarian insufficiency complicated by systemic lupus erythematosus during pregnancy: a case report

CHEN Wanle, LIU Yudong, LI Xuelan, FENG Shuxian, ZHOU Xingyu, MA Weixu, LI Ying, YE Desheng, CHEN Xin, CHEN Shiling
Assisted Reproductive Medicine Center, Department of Gynecology and Obstetrics, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: We report a case of *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET) with oocyte donation in a woman with premature ovarian insufficiency (POI) complicated by systemic lupus erythematosus (SLE) during pregnancy. The patient had a diagnosis of POI 4 years earlier and 11 weeks after successful pregnancy by IVF-ET with oocyte donation in 2003, she presented with facial edema, and further examinations confirmed the diagnosis of lupus nephritis. She received treatment with prednisone to control the activity of SLE and aspirin and low-molecular-weight heparin to improve placental blood flow with close monitoring of gravida and fetus throughout pregnancy. The condition of the patient remained unstable during pregnancy, and liver damage and placental circulation disorder occurred in late gestational weeks with suspected intrauterine growth retardation (IUGR) of the fetus. For maternal and fetal safety, the patient received elective caesarean section and delivered a premature boy at 31 weeks of gestation. She subsequently received further medications for SLE and showed good recovery of the immunological parameters and absence of SLE symptoms during the follow-up for 14 years, indicating a clinical cure of SLE. Her son shows normal growth and development. Based on the experience with this case and literature review, we believe that immunological factor is an important cause of POI and thus recommend full immunological examinations in cases of idiopathic POI.
Keywords: premature ovarian insufficiency; pregnancy; systemic lupus erythematosus

早发性卵巢功能不全(POI)病因复杂，异质性强，免疫因素是POI的重要病因之一，但约70%的POI原因不明，即特发性POI[1]。而自身免疫疾病妊娠后大多病情加重，严重者危及母婴生命[2]。本文分析一例诊断为特发性POI的患者应用IVF-ET妊娠后并发严重系统性红斑狼疮，病情凶险，经过产科与肾内科、新生儿科等多学科团队的积极诊治，择期在31孕周剖宫产一早产儿，随访发现患者SLE及有关并发症得以控制并临床治愈、子代正常，通过病例分享及文献复习，为POI患者妊娠的临床诊治提供参考。

1 临床资料

患者为39岁女性，G1P0A1，因“继发性不孕症、卵

巢早衰”于2003年就诊我院要求助孕治疗。月经史：初潮15岁，既往月经周期为30 d，每次行经4~5 d，量中，无血块，无痛经。1998年(34岁)开始出现月经紊乱，后闭经，在外院多次查FSH>40 U/L，2000年9月抽血查基础性激素示FSH 97.60 U/L，LH 51.10 U/L，E2 23.90 pmol/L，确诊卵巢早衰，无卵巢早衰家族史，无有害物质接触史，无全身放化疗史，无卵巢手术史等，染色体为46XX，甲状腺功能正常，TPOAb阴性。2001年开始间断予雌孕激素替代治疗，可行经。2002年外院行2次赠卵体外受精-胚胎移植(IVF-ET)均未孕(具体不详)。妇检：外阴、阴道无明显异常，宫颈光滑、偏小，子宫后位、偏小，双附件未扪及。其余辅助检查：1989年行子宫输卵管造影示“双侧输卵管积水，粘连”。2000年查抗心磷脂抗体明显升高(检测值：125 U/mL，参考值：<10 U/mL)，抗精子抗体升高(>250 U/mL)，但患者当时无自觉不适，未行自身免疫相关抗体检查。同年宫腔镜检查提示：子宫腔萎缩；子宫内膜活检病理提示：轻度分泌反应。2003年7月到我院要求行第3次赠卵IVF治疗，孕前查体无异常，2003年9月2日经阴道超声：子宫大小37 mm×32 mm×33 mm，内膜9.7 mm，三线，右侧卵巢显示不清，左侧卵巢大小21 mm×19 mm，弱回声。其余孕前查体各项指标正常。

供卵者33岁，G3P1，行GnRHa长周期方案促排卵治疗体外授精后获得可用胚胎共8个。受者进行激素替代治疗(HRT)24 d，B超下监测子宫内膜7.7 mm，予孕激素转化后移植3枚第3天(D3)胚胎(8CI、7CI、5CI)。移植后予补佳乐6 mg/日口服+黄体酮100 mg/d肌注进行黄体支持，移植后15 d查血清β-hCG 4456 mU/L，10月28日(孕6^{+5}周)行超声检查确定宫内单个孕囊，胎心好。

2003年11月28日(孕11周)患者开始出现双眼睑及双下肢浮肿、尿量减少，无皮疹、脱发、光过敏、关节疼痛、呼吸困难、心悸等，查尿常规异常(尿蛋白4+，红细胞2+，白细胞5~7/HP)，在我院肾内科诊治，查24 h尿蛋白定量4.93 g/24 h，血尿素氮、肌酐正常，白蛋白25.6 g/L；查血清补体C3 0.38 g/L，自身抗体定量：ANA 232.4 U/mL，抗ds-DNA抗体 90.1 U/mL，抗Sm抗体 9.18 U/mL，抗RNP抗体 12.18 U/mL，狼疮样抗凝物初筛试验(LA1)阳性；肾穿刺病理：狼疮性肾炎Ⅳ型。诊断系统性红斑狼疮(SLE)活动期、狼疮性肾炎(LN)明确。予口服强地松55 mg/日等药物治疗后症状好转，其后继续规律口服强的松，定期我院门诊复查。患者孕中期反复查抗心磷脂抗体升高，B超检查提示胎盘2级，即加用阿司匹林、低分子肝素改善胎盘血流。2004年4月12日(孕30^{+2}周)因发现转氨酶轻度升高入住我院妇产科，入院后完善相关检查，诊断为：1、妊娠30^{+2}周，LOA，单活胎；2、妊娠合并系统性红斑狼疮，肾病综合征，狼疮性肾炎IV型；3、低蛋白血症，中度贫血；4、继发性抗心磷脂抗体综合征；5、转氨酶升高原因待查；6、胎儿宫内发育迟缓；7、卵巢早衰。予继续治疗原发病、抗凝、改善胎盘功能、护肝等对症处理后转氨酶下降至正常。2004年4月13日(孕30^{+3}周)超声检查提示：胎儿双顶径77 mm，肱骨径44 mm，股骨径50 mm，羊水池深度44、55、50 mm，胎盘分级2级，脐血流未见异常。4月22日(孕31^{+5}周)超声检查提示：胎盘分级3级，脐血流未见异常，生物物理评分6分，预测胎儿体重1546 g。经全院多学科进行危重病例讨论后，认为患者目前系统性红斑狼疮病情仍处于活动期，肝功能损害、胎盘功能下降或为狼疮活动所致，继续妊娠母胎风险大，且患者长期服用糖皮质激素，胎儿肺发育应良好，为保障母婴安全考虑行择期剖宫产终止妊娠。向患者及其家属交代病情后，于2004年4月23日(孕31^{+6}周)行子宫下段剖宫产术，娩出一活男婴，Apgar评分1 min 9分，5 min 10分，新生儿体质量1420 g，转新生儿科继续治疗，其早期有轻度脑瘫症状，经过长期治疗后恢复正常，现智力良好。患者产后予调整皮质激素用量、抗感染、对症处理等治疗后病情稳定出院，定期门诊复查多项自身免疫抗体逐渐转阴，期间无皮疹、胸闷、腹胀、血尿、泡沫尿、关节疼痛等特殊不适，激素逐渐减量至2012年停用，2012年复查尿常规提示尿蛋白阴性，抗核抗体(ANA)定量：24.6 U/mL，抗ds-DNA抗体定量、抗sm抗体定量、sm/RNP 定量未见异常。2014年复查体液免疫示：补体C3、C4、IgG等未见升高。最近一次检查(2016年7月，患者52岁)示：尿常规未见异常，尿蛋白阴性；肝肾功能未见异常；血脂示Ⅱa型高脂蛋白血症，甲功五项未见异常。查性激素示：FSH 97.81 mU/mL，LH 45.52 mU/mL，E2<5.0 pg/mL，P 0.251 ng/mL，T 0.096 ng/mL，PRL 14.12 ng/mL，妇科彩超符合绝经期改变。目前肾内科、风湿免疫科认为患者各项指标均正常，系统性红斑狼疮经过9年治疗临床治愈。其子生长发育、智力等各方面与正常同龄人无异。

2 文献复习

早发性卵巢功能不全(POI)既往被称为卵巢早衰(POF)，是一种40岁前出现以闭经、雌激素水平降低、高促性腺激素为特征的临床疾病，发病率约为1%[3]，POI病因复杂，目前尚未完全明确，主要包括遗传因素、自身免疫性因素、医源性因素、环境因素等，其中免疫因素为POI重要病因之一[1]，但是约60%~70%的POI病因不明，为特发性POI。系统性红斑狼疮(SLE)为严重的自身免疫疾病，临床表现多样，常伴有自身抗体异常[4]，在多种因素共同作用下，可损伤卵巢储备功能，导致免疫性POI。

2.1 早发性卵巢功能不全与自身免疫异常

据文献报道,约5%~30%的POI可能是由于自身免疫异常所致,此类患者常合并其他自身免疫疾病或存在其他自身免疫性抗体证据[5-6]。POI患者常见合并患有系统性红斑狼疮、甲状腺功能减退、肾上腺素功能减退、重症肌无力、类风湿关节炎等自身免疫疾病[6],常见自身免疫抗体如抗双链DNA抗体、抗核抗体、抗甲状腺球蛋白抗体、甲状腺过氧化物酶抗体、肾上腺相关抗体[6-7],POI患者的免疫学病因可能在POI发生前出现、同时发现,也可能在POI确诊后出现。

结缔组织病的疾病进展是一个动态变化的过程,大约30%的未分化结缔组织病(UCTD)将会发展成为自身免疫性疾病,最常见为系统性红斑狼疮[8]。因此,结缔组织病的发病、进展与免疫系统功能变化相关,受多种因素影响,雌激素为其中之一[9]。

回顾该病例,患者曾行血清学检查提示抗心磷脂抗体阳性,因无症状、未复查而未予治疗,但此项异常提示患者SLE发病前已存在自身免疫紊乱,抗心磷脂抗体并非POI原因,故该患者考虑为特发性POI。患者第3周期赠卵IVF顺利妊娠于妊娠11周出现症状,确诊SLE。孕期内分泌激素水平变化较大,免疫状态亦与非孕期有很大不同,体内环境改变可以导致SLE发生和加重[9],临床上也可见妊娠后初发SLE病例。经分析我们认为有两种可能性:其一,机体本身是动态变化过程,虽然早期诊断为特发性POI达5年,但是患者并未发生明显的SLE,推测患者孕前可能已经存在自身免疫疾病或仅有自身免疫紊乱,但未出现临床期自身免疫性疾病,因症状轻微、病情处于非活动期未引起患者及医护人员注意,自身免疫疾病通过各种途径损伤卵巢功能,导致免疫性POI,患者以生育问题首诊,通过助孕成功妊娠后,因体内激素水平改变等多种因素,SLE症状突显,病情加重而临床确诊;其二,疾病本身是动态变化的,患者孕前仅为自身免疫紊乱,而本身无明确可诊断的自身免疫性疾病,同时合并不明原因POI,成功妊娠后体内激素水平改变,诱发自身免疫紊乱状态加重,进展为系统性红斑狼疮。自身免疫性疾病是POI的主要病因之一,因此,我们认为对于POI患者,尤其是不明原因POI,应该定期检查,寻找病因,警惕并告知患者其合并自身免疫性疾病可能,尽早完善自身免疫抗体等相关检查,确认有无自身免疫性疾病,及时予以预处理。再酌情考虑解决生育问题,达到维护患者健康、减少妊娠风险目的,保证患者能安全渡过孕期、安全分娩。

2.2 系统性红斑狼疮与早发性卵巢功能不全

系统性红斑狼疮(SLE)为弥漫性、全身性的自身免疫疾病,主要累及皮肤黏膜、骨骼肌肉、肾脏及中枢神经系统,同时可累及肺、心脏、血液系统等多个器官和系统,临床表现多样,常伴有自身抗体异常[4, 10]。常见累及肾脏,表现为蛋白尿、水肿、高血压等非特异性症状,补体系统C3/C4下降,肾穿刺活检病理可见免疫复合物在肾系膜、肾小球毛细血管外周沉积[11]。2003年ISN/PRS将狼疮性肾炎病理分为6个类型[12],与预后密切相关。SLE累及肝脏可出现肝功能异常、黄疸、肝大等非特异性表现,累及心脏可出现心包积液、心肌酶谱异常,累及呼吸系统可出现胸腔积液、呼吸困难、呼吸衰竭等,其临床表现多样。

系统性红斑狼疮对女性生殖系统也有重要影响。SLE女性患者的生育能力较正常女性偏低已是一个明确的结论,主要是对卵巢功能的影响,SLE女性患者发生早发性卵巢功能不全(POI)、卵巢储备功能下降(DOR)、早绝经等风险较正常同龄健康女性明显升高[4]。2016年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)发布系统性红斑狼疮(SLE)/抗磷脂综合征(APS)女性患者生殖健康管理计划,分析SLE/APS女性患者的生殖健康现况,指出SLE患者出现生育力下降可能与疾病本身、年龄以及性腺毒性药物使用相关[4],其病理生理变化过程包括以下几点:(1)临床发现,即便是自身抗体滴度控制达阴性、未使用性腺毒性药物的SLE患者,其卵巢储备功能较正常女性均有一定的下降,推测疾病本身即损伤了生育能力,慢性炎症状态通过促性腺激素释放激素(GnRH)的反馈机制产生变异、抑制了营养相关激素的分泌、GnRH分泌脉冲异常等途径损伤下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴[13];(2)特异性自身免疫抗体的产生导致自身免疫性卵巢炎,损伤卵巢组织,减低卵巢储备[6];(3)SLE导致的高催乳素(PRL)血症干扰排卵并影响免疫系统;(4)SLE累及免疫系统导致血小板减少、抗磷脂抗体、糖皮质激素及NSAIDs的应用诱发异常子宫出血(AUB)[14];(5)某些化疗药物具备性腺毒性,尤以环磷酰胺为甚,直接导致了颗粒细胞以及卵母细胞的凋亡,损害卵巢功能,其损害程度与药物种类、剂量、应用时间相关[4, 15]。这些过程均可导致SLE女性不孕不育的发生,卵巢功能的损害直接与POI、DOR相关。与之持不同观点的是,Mayorga[16]在2016年发表了961例系统性红斑狼疮的横断面研究,以绝经1年、FSH>40 U/L作为判断是否发生POF的标准,研究发现,未应用环磷酰胺的女性SLE患者发生POF的概率(0.6%)并不比健康女性人群高,因此认为在未应用环磷酰胺等化疗药物情况下,系统性红斑狼疮本身不会导致POF。女性出现DOR已经严重影响生育功能,若诊断POI,则生育几率极低甚至丧失,故对于SLE女性患者,尤其是已经应用环磷酰胺等化疗药物治疗后,应评估卵巢储备情况,告知其生育功能的异常,据情决定助孕治疗。

POI患者与自然妊娠孕妇一样,也可能在孕期并发多种疾病,包括系统性红斑狼疮。事实上,POI患者因体内长期缺乏雌激素,心血管系统、骨骼系统等存在器

质性病变的可能性较健康女性更大。该病例中,患者发生系统性红斑狼疮可能与孕期激素水平改变相关。既往大量的研究证据显示SLE在育龄期女性高发与雌激素存在相关性, Lahita等[17]发现,成人SLE发病率在男性和女性间有明显差异,特别是育龄期女性与相应年龄段男性相比SLE发病率差异更显著(女性:男性可达15:1)。长期应用雌激素替代治疗、口服避孕药、使用促性腺激素(Gn)刺激卵泡生长等使机体暴露于高雌激素环境下的人群SLE发病率升高[18-20]。妊娠期高雌激素状态可能进一步导致自身免疫系统异常加重[10, 21]。

2.3 系统性红斑狼疮与妊娠

系统性红斑狼疮女性患者尽管生育力存在一定程度的下降,但也有几率妊娠。未控制的SLE患者妊娠后病情可能加重,故应把握其生育时机,待病情稳定半年以后再酌情考虑妊娠。对于健康女性,孕期也可能发生SLE,需多学科合作管理,共同决定治疗方案。

2.3.1 妊娠可诱发、加重SLE病情 从目前的研究证据来看,雌激素可能通过激活Th2淋巴细胞、Th17淋巴细胞以产生和放大炎症反应,抑制Th1淋巴细胞的维持免疫耐受功能等途径对免疫系统产生作用[9]。正常妊娠时,在高雌激素环境下,TIM-3/galectin 9复合物调节TH1细胞免疫应答,体内TH1/TH2比例下降,TH17、$CD4^+CD25^+$等调节性T细胞抑制免疫,产生母胎耐受。当上述免疫平衡被打破,免疫炎症爆发,抗磷脂抗体、抗ds-DNA抗体、低补体血症等放大炎症反应,诱导自身免疫系统疾病的发生及恶化[21]。本例患者在怀孕期间初发肾型系统性红斑狼疮,病情严重,可能为雌激素对免疫状态影响的所致。

2.3.2 妊娠合并SLE的诊断及产科处理 妊娠期初发SLE的诊断与非孕期SLE的诊断基本相同,即临床表现+免疫学指标,但需要注意鉴别以下疾病:妊娠期高血压、慢性肾炎、特发性血小板减少性紫癜等多种疾病。临床上妊娠合并多种内科疾病并不少见,随着药物应用研究、多学科合作诊疗的进展、对妊娠合并SLE/APS的治疗临床经验累积,目前对药物的选用、终止妊娠时机把握、新生儿救治等各方面处理较为成熟[22]。专家共识认为,SLE患者妊娠期若病情加重,危及生命,应在充分告知病情情况下,首先考虑终止妊娠;对于病情较轻或不愿意终止妊娠者,采用强的松、羟氯喹控制病情较为安全,早期预防性添加低分子肝素、阿司匹林可显著改善妊娠结局[2, 4, 21],他克莫司[23]、环孢霉素、硫唑嘌呤也被证实在孕期治疗狼疮性肾炎相对来说是安全的。非甾体抗炎药可导致胎儿过度成熟、畸胎、产程延长、产后出血等, 妊娠期间应慎用;孕期应通过超声密切监测胎儿生长发育情况及排除畸形,监测母体血清中自身免疫抗体、补体、免疫球蛋白、血沉、血常规、尿蛋白、肝肾功能等反应狼疮活动及病情严重程度的指标,合并抗磷脂抗体综合征者还应检测抗磷脂抗体[4],当出现狼疮活动的证据时,及时调整药物使用方案;若病情加重,出现重度妊娠期高血压、精神异常、呼吸衰竭等并发症或合并其他产科急症,应及时终止妊娠以挽救母胎生命。围产期及产后注意调整药物种类的剂量,并需注意新生儿有无畸形、狼疮等,产后仍需定期随访SLE病情。通过上述处理控制围产期狼疮活动,有望获得良好的妊娠结局。该患者孕早期即发生肾型系统性红斑狼疮,SLE活动度评分显示重度活动,肾脏穿刺病理结果提示狼疮性肾病,病情凶险,首先应建议终止妊娠,但该患者胎儿为“宝贵胎儿”,坚决要求保胎,故予较大剂量的强的松(55 mg/日)控制病情,加用低分子肝素抗凝,定期监测。孕31周行超声检查提示胎盘功能下降,为保障母胎生命安全,及时行剖宫产终止妊娠。产后予调整激素用量、抗感染等对症处理,定期门诊随访提示治疗效果满意,逐渐减量至停用激素。

2.3.3 SLE患者的妊娠结局 随着SLE、APS临床治疗进展,部分控制良好、病情稳定患者妊娠结局类似正常育龄女性[10, 24],但对控制不良的SLE患者,其妊娠结局相对正常女性仍有相当明显的风险[4, 25],其中肾型系统性红斑性狼疮最为凶险[21, 26]。Clowse等[27]通过分析2000~2003年国家病例得出结论,SLE孕产妇因血栓形成风险、感染等因素,死亡率较正常孕产妇上升20倍。2010年一项荟萃分析显示,SLE孕产妇合并严重致死性并发症的比率为1%,胎儿丢失比率为19.6%,新生儿死亡比率2.5%,小于足月儿的发病率为12.7%,早产率39.4%。母体的自身免疫IgG抗体可通过胎盘,导致新生儿系统性红斑狼疮的发生,表现为狼疮性皮炎、黄疸、血小板减少等。而有些抗体(Ro/La)对胎儿的心脏传导系统造成损伤,导致完全性房室传导阻滞的发生,发生率1.3%,其中50%患儿需放置起搏器。这些不良妊娠结局的发生与疾病直接相关[2]。早有研究表明,妊娠合并SLE时,抗心磷脂抗体及免疫复合物沉积在绒毛血管壁,使其增厚、局部形成血栓,出现绒毛膜炎,继而导致胎盘物质交换功能减低,胎盘缺氧[28-29]。本例患者孕早期以水肿、蛋白尿为首发症状,经病理确诊狼疮性肾炎(LN),病情凶险且与妊娠直接相关,患者坚决要求保胎,多学科会诊后使用药物积极治疗原发病、改善胎盘血流;孕中晚期出现转氨酶轻度升高,提示肝功能受损、SLE病情加重,若继续妊娠,随着孕周的增加及SLE进展,肝肾功能负担将进一步加重。孕期多次复查抗磷脂抗体中高度滴度升高,孕31^{+5}周超声提示胎盘分级3级、胎儿宫内生长发育受限(IUGR)可能,符合SLE血栓形成倾向,若继续妊娠,则发生胎儿宫内窘迫、发育迟缓、围产儿死亡等风险大。与患者及其家属知情告知病情后,行择期剖宫产终止妊娠,获得母子安全的良好结局。

综上所述,POI病因复杂,免疫因素是POI的重要

病因之一，临床上遇到POI患者，特别是不明原因POI患者，应高度警惕并告知患者存在免疫性疾病的可能性，在助孕前进行免疫性疾病相关筛查，及时予以预处理，孕期加强随访，密切监测，以降低不良妊娠结局风险，保障孕期安全。POI患者赠卵IVF妊娠，特别是本例中不明原因POI赠卵获得妊娠者，属于高危妊娠，妊娠期体内激素水平改变可能诱发免疫性疾病，严重者危及母胎生命，需多学科密切监护，及时予相应处理，以避免危害母胎生命的重大并发症，把握终止妊娠时机，有望获得良好的妊娠结局。

致谢：衷心感谢肾内科林跃萍教授在本病例随访过程中给予的大力指导和帮助！

参考文献：

[1] Davies M, Webber L, Anderson R, et al. ESHRE guideline: Management of women with Premature Ovarian Insufficiency[J]. Hum Reprod, 2014, 29(1): 87-8.

[2] Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(11): 2060-8.

[3] Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure[J]. Obstet Gynecol, 1986, 67(4): 604-6.

[4] Andreoli L, Bertsias GK, Agmon- Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(3): 476-85.

[5] Alper MM, Garner PR. Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune disease[J]. Obstet Gynecol, 1985, 66(1): 27.

[6] Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure [J]. Prz Menopauzalny, 2016, 15(4): 210-4.

[7] 甄秀梅. 自身免疫与卵巢早衰[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(8): 709-13.

[8] Mosca M, Tani C, Talarico R, et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): simplified systemic autoimmune diseases [J]. Autoimmun Rev, 2011, 10(5): 256-8.

[9] Oktem O, Yagmur H, Bengisu H, et al. Reproductive aspects of systemic lupus erythematosus[J]. J Reprod Immunol, 2016, 117: 57-65.

[10] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南中华医学会风湿病学分会[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(5): 342-6.

[11] Hahn BH, Mcmahon MA, Wilkinson A, et al. American college of rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis&dagger[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(6): 797-808.

[12] Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited [J]. Kidney Int, 2004, 65(2): 521-30.

[13] Harbuz MS, Chover- Gonzalez AJ, Jessop DS. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis and chronic immune activation[J]. Ann N Y Acad Sci,2003,992:99-106.

[14] Silva CA, Deen ME, Febronio MV, et al. Hormone profile in juvenile systemic lupus erythematosus with previous or current amenorrhea[J]. Rheumatol Int, 2011, 31(8): 1037-43.

[15] Harward LE, Mitchell K, Pieper C, et al. The impact of cyclophosphamide on menstruation and pregnancy in women with rheumatologic disease[J]. Lupus, 2013, 22(1): 81-6.

[16] Mayorga J, Alpizar-Rodriguez D, Prieto-Padilla J, et al. Prevalence of premature ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2016, 25(7): 675-83.

[17] Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus[J]. Curr Opin Rheumatol, 1999, 11(5): 352-6.

[18] Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, et al. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(4): 1251-62.

[19] Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: A randomized trial [J]. Ann Intern Med, 2005, 142(12, 1): 953-62.

[20] Huong DL, Wechsler B, Vauthier- Brouzes D, et al. Importance of planning ovulation induction therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a single center retrospective study of 21 cases and 114 cycles[J]. Semin Arthritis Rheum, 2002, 32(3): 174-88.

[21] Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus (SLE) [J]. Eur J Intern Med, 2016, 32: 7-12.

[22] Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2012, 8(5): 439-53.

[23] Alsuwaida A. Successful management of systemic lupus erythematosus nephritis flare-up during pregnancy with tacrolimus[J]. Mod Rheumatol, 2011, 21(1): 73-5.

[24] 刘喜德, 孙凌云. 系统性红斑狼疮与妊娠[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(3): 178-9.

[25] Vinet E, Clarke AE, Gordon C, et al. Decreased live births in women with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011, 63(7): 1068-72.

[26] Mbuli L, Mapiye D, Okpechi I. Lupus nephritis is associated with poor pregnancy outcomes in pregnant SLE patients in Cape Town: a retrospective analysis[J]. Pan Afr Med J, 2015, 22: 365.

[27] Clowse ME, Jamison M, Myers E, et al. A National study of the complications of lupus in pregnancy [J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 199(2): 121-7.

[28] Ogishima D, Matsumoto T, Nakamura Y, et al. Placental pathology in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies [J]. Pathol Int, 2000, 50(3): 224-9.

[29] Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, et al. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study [J]. Am J Obstet Gynecol, 1998, 179(1): 226-34.